



PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **2001031586 A**(43) Date of publication of application: **06.02.01**

(51) Int. Cl. **A61K 38/17**
A61K 31/00
C08L 89/00
C09H 1/00

(21) Application number: **11200988**(22) Date of filing: **14.07.99**(71) Applicant: **SUNSTAR INC**(72) Inventor: **KAWAI YASUHIRO**
ISHIZUNO ATSUSHI

(54) **COMPOSITION FOR PROPHYLAXIS OR
THERAPY OF BOTH ARTERIOSCLEROSIS AND
DISEASE CAUSED THEREBY**

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a medicinal and food composition having potentiative effect on vascular tissue, and prophylactic or therapeutic action on arteriosclerosis and disease caused thereby.

SOLUTION: This medicinal or food composition for

prophylaxis and therapy of arteriosclerosis and disease caused thereby features comprising at least one kind selected from the group consisting of collagen and its degradation product. The above collagen means a protein having in its molecule a repeated structure which has the peptide fragment of glycine-amino acid-amino acid as a structural unit and performing some physiological function by association with other molecule or component inside the body.

COPYRIGHT: (C)2001,JPO

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2001-31586

(P2001-31586A)

(43) 公開日 平成13年2月6日 (2001.2.6)

| (51) Int.Cl. ⁷ | 識別記号 | F I | テマコード [*] (参考) |
|---------------------------|-------|---------------|-------------------------|
| A 6 1 K 38/17 | | A 6 1 K 37/12 | 4 C 0 8 4 |
| 31/00 | 6 0 9 | 31/00 | 6 0 9 G 4 J 0 0 2 |
| C 0 8 L 89/00 | | C 0 8 L 89/00 | |
| C 0 9 H 1/00 | | C 0 9 H 1/00 | |

審査請求 未請求 請求項の数 6 O L (全 8 頁)

(21) 出願番号 特願平11-200988

(22) 出願日 平成11年7月14日 (1999.7.14)

(71) 出願人 000106324

サンスター株式会社

大阪府高槻市朝日町3番1号

(72) 発明者 川井 康弘

滋賀県大津市大平2-15-4

(72) 発明者 石角 篤

滋賀県大津市坂本7丁目8-8 サラナフ
ラット207号

(74) 代理人 100065215

弁理士 三枝 英二 (外8名)

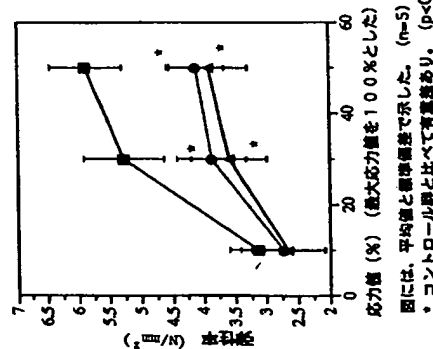
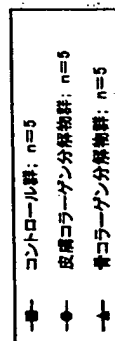
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 動脈硬化症及び動脈硬化症に起因する疾患の予防又は治療組成物

(57) 【要約】

【課題】 血管組織の強化作用を有し、動脈硬化症及び動脈硬化症に起因する疾患の予防又は治療作用を有する医薬及び食品組成物を提供する。

【解決手段】 コラーゲン及びコラーゲン分解物からなる群より選ばれる少なくとも1種を含有することを特徴とする動脈硬化症及び動脈硬化症に起因する疾患の予防又は治療医薬又は食品組成物。



【特許請求の範囲】

【請求項 1】 コラーゲン及びコラーゲン分解物からなる群より選ばれる少なくとも 1 種を含有することを特徴とする動脈硬化症及び動脈硬化症に起因する疾患の予防又は治療医薬組成物。

【請求項 2】 コラーゲン及びコラーゲン分解物からなる群より選ばれる少なくとも 1 種を含有することを特徴とする動脈硬化症及び動脈硬化症に起因する疾患の予防食品組成物。

【請求項 3】 コラーゲン及びコラーゲン分解物からなる群より選ばれる少なくとも 1 種を含有することを特徴とする血管組織の老化を予防又は改善する作用を有する医薬組成物。

【請求項 4】 コラーゲン及びコラーゲン分解物からなる群より選ばれる少なくとも 1 種を含有することを特徴とする血管組織の老化を予防又は改善する作用を有する食品組成物。

【請求項 5】 コラーゲン分解物が、加水分解処理によって得られることを特徴とする請求項 1～4 のいずれかに記載の組成物。

【請求項 6】 コラーゲン及びコラーゲン分解物からなる群より選ばれる少なくとも 1 種が、I 型コラーゲン、II 型コラーゲン及び III 型コラーゲンからなる群より選ばれる少なくとも 1 種であることを特徴とする請求項 1～5 のいずれかに記載の組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、動脈硬化症及びこれに起因する疾患の予防又は治療用医薬及び食品組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 我が国における死亡率の高い三大疾病は脳血管疾患、心疾患、悪性新生物であり、このうち、脳血管疾患、心疾患の二つは血管の機能老化と極めて深い関係があるとされている。また、血管の機能老化に起因する疾病に関しては、脳や心臓、腎臓、眼に顕著に現れる。血管組織は存在部位や機能の相違によって著しい違いがあるが、基本的には内膜、中膜、外膜の 3 層から構成される。血管機能で最も重要な部位は、血管の最内層を覆っている血管内皮細胞であり、膠原線維、プロテオグリカンなどの細胞外マトリックスや平滑筋などが、その機能を補佐する役割をしている。したがって、血管機能を正常に維持するためには、血管内皮細胞やその周辺組織の構成物である細胞外マトリックスの組織老化を防ぎ、組織を正常に保つ必要がある。

【0003】 具体的には、細胞外マトリックスの主な構成要素であるコラーゲンやエラスチンの変質と上記に示した血管の組織老化とは密接な関係を持っていると考えられている。コラーゲンやエラスチンの代謝回転は比較的遅く、分子間や分子内の架橋を生じるなど様々な修飾

を受け、変成していくことが知られている。この変成により、コラーゲンやエラスチンの機能劣化に留まらず、血管平滑筋細胞の増殖性の異常亢進や血管の肥厚、血管の機械的強度や伸展性、弾力性の低下などを引き起こし、動脈硬化症、心筋梗塞、脳血管性痴呆症などの症状進行に関与していることが明らかになりつつある。

【0004】 また、血管の組織老化が進行すると、血管組織の弾力性が低下し、物理的に脆い状態に陥る。この状態になると、些少の要因で体内出血が生じる様になり、脳出血やクモ膜下出血、眼底出血など重篤な症状を引き起こす可能性が高くなることも知られている。

【0005】 従来、血管の組織老化を動脈硬化症と捉え、動脈硬化症の予防及び治療する観点で研究がなされており、種々の成果が報告されている。しかし、従来の動脈硬化症に対する予防や治療の研究では細胞外マトリックスであるコラーゲンに着目した研究提案がなかった。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明の目的は、血管組織の強化作用を有し、動脈硬化症及び動脈硬化症に起因する疾患の予防又は治療用の医薬及び食品組成物の提供を目的とする。

【0007】

【課題を解決する為の手段】 本発明者は、硬蛋白質を含む組織中に含まれる生理活性物質について鋭意検討を重ねた結果、コラーゲン由来の成分が、優れた血管組織の強化作用（血管の機械的強度、伸展性及び弾力性の向上）を有していること、即ち、血管組織の老化を予防又は改善する作用を有していることを見出し、本発明を完成するに至った。

【0008】 即ち、本発明は、以下の各項に示す発明を提供するものである。

【0009】 項 1 コラーゲン及びコラーゲン分解物からなる群より選ばれる少なくとも 1 種を含有することを特徴とする動脈硬化症及び動脈硬化症に起因する疾患の予防又は治療医薬組成物。

【0010】 項 2 コラーゲン及びコラーゲン分解物からなる群より選ばれる少なくとも 1 種を含有することを特徴とする動脈硬化症及び動脈硬化症に起因する疾患の予防食品組成物。

【0011】 項 3 コラーゲン及びコラーゲン分解物からなる群より選ばれる少なくとも 1 種を含有することを特徴とする血管組織の老化を予防又は改善する作用を有する医薬組成物。

【0012】 項 4 コラーゲン及びコラーゲン分解物からなる群より選ばれる少なくとも 1 種を含有することを特徴とする血管組織の老化を予防又は改善する作用を有する食品組成物。

【0013】 項 5 コラーゲン分解物が、加水分解処理によって得られることを特徴とする項 1～4 のいずれか

に記載の組成物。

【0014】項6 コラーゲン及びコラーゲン分解物からなる群より選ばれる少なくとも1種が、I型コラーゲン、II型コラーゲン及びIII型コラーゲンからなる群より選ばれる少なくとも1種であることを特徴とする項1～5のいずれかに記載の組成物。

【0015】本発明における「動脈硬化症に起因する疾患」としては、脳出血、脳梗塞、心筋梗塞が挙げられる。

【0016】

【発明の実施の形態】本願明細書において、コラーゲンとは、分子内に“－グリシン－アミノ酸－アミノ酸－”のペプチド断片を単位とする繰り返し構造を有し、体内で他分子や他成分などと会合して何らかの生理機能を果たしている蛋白質を指す。このようなコラーゲンは、現在約19種類が知られている。コラーゲンは生体内に幅広く多量に存在しており、存在する組織としては具体的には、皮膚組織、軟骨組織、骨組織、血管組織、臓器、腱などが挙げられる。

【0017】一般的なコラーゲンの分子量は数万～30万程度であり、本発明組成物においては、コラーゲンを加熱、化学処理、酵素処理などにより処理してコラーゲンより分子量を小さくした物質（以下、「コラーゲン分解物」とする。）も用いることができる。コラーゲン分解物としては、例えばコラーゲン加水分解物、末端をエステル化、サクシニル化等により水溶性にした可溶性コラーゲン等が挙げられる。コラーゲン加水分解物とは、コラーゲン又はコラーゲンを加熱して得られる熱変成物を加水分解処理して得られ、必要に応じて、さらに分離、精製などの処理を行なって得られるものである。

【0018】コラーゲンは下等生物からヒトに至るまで非常に多くの生物に存在しており、本発明で使用するコラーゲンはその起源生物には限定されない。例えば、ウシ、ブタ、ヒツジ、ヤギなどの哺乳類、ニワトリ、シチメンチョウなどの鳥類、マグロ、カツオ、フナ、コイ、ウナギ、サメ、エイなどの魚類、イカ、タコなどの軟骨動物類、節足動物類などの組織から得られるコラーゲンをを用いることができる。また、遺伝子組替動物を用いて生産させたコラーゲンも使用することができる。

【0019】本発明組成物においては、上記したような組織から得られたコラーゲンを、そのまま、或いは食品又は医薬品の原料として用いる場合の常法に従って処理を行なうことで得られるコラーゲン又はコラーゲン分解物を用いることができる。

【0020】コラーゲンとしては、哺乳類の皮膚組織、軟骨組織、硬骨組織又は血管組織由来のコラーゲン；魚類の骨組織又は血管組織由来のコラーゲン；軟骨動物の組織由来のコラーゲンが好ましく、哺乳類の皮膚組織又は血管組織から得られたコラーゲンがより好ましい。哺乳類のコラーゲンとしては、特にウシ又はブタの各組織

から得られるコラーゲンが好ましい。

【0021】本発明組成物に用いるコラーゲンの種類としては、いずれの種類であってもよいが、I型コラーゲン、II型コラーゲン及びIII型コラーゲンが好ましい。これらは単独で用いてもよく、組み合わせて用いてもよいが、I型のコラーゲンとII型のコラーゲン、又はI型のコラーゲンとIII型のコラーゲンを併用するのが最も好ましい。

【0022】本発明組成物において、有効成分であるコラーゲン又はコラーゲン分解物の各々の分子量は、所期の効果が得られる範囲であれば特に限定されるものではないが、組成物に含まれるコラーゲン及びコラーゲン分解物の混合物としての平均分子量が、150～10,000程度、500～5,000程度、さらには1,300～4,000程度であることが望ましい。

【0023】分子量は、蛋白質やポリペプチドの分子量測定で一般的に用いられているゲル濾過法を用いて測定することができ、例えば高速液体クロマトグラフィーを用い、15mmφ×100 cmカラム、pH5.0のリン酸緩衝液、40℃、流速30ml/hr、220nm（紫外線検出器）の条件で測定することができる。

【0024】また、本発明組成物に使用されるコラーゲン又はコラーゲン分解物は、20℃の純水の20%（重量/重量）溶液を作成したときに660nmの透過率が80%以上であるものが経時安定性の点から最も好ましい。

【0025】かかるコラーゲン又はコラーゲン分解物は、原料となる生体組織の種類や目的物質に応じた周知の方法を適宜組み合わせることで得ることができる。

【0026】例えば、軟骨を含む骨組織からコラーゲン加水分解物を得る場合は、下記のような処理方法が例示できる。まず、軟骨を含む骨組織を破砕機で碎いた後に、温水中で一定時間攪拌洗浄し、脱脂する。次いで、無機質の除去、つまりミネラル除去処理を行う。ミネラル除去処理は、塩酸、硫酸などの無機酸や酢酸などの有機酸の水溶液中に、粉碎された骨組織を浸漬して実施され、例えば、約5%（重量/重量）塩酸水溶液を用いたカウンターフロー方式の浸漬処理を行うことができる。ミネラル除去処理においては、液のpH又は液温、浸漬時間などが重要な条件であり、これらは骨組織の種類等に応じて適宜設定される。その後、不純物を除去し、品質を向上させるために、ミネラル除去処理を行った軟骨を含む骨組織を、さらに酸処理や石灰処理してもよい。酸処理は、通常、5%（重量/重量）以下の希薄水溶液とした塩酸、硫酸、亜硫酸、リン酸などの処理液中に、軟骨を含む骨組織を短時間浸漬して水洗することにより行うことができる。石灰処理とは、通常、1～5重量%程度の石灰懸濁液に骨組織を常温で浸漬する処理である。

【0027】このようにして前処理された軟骨を含む骨

組織を、例えば下記に例示する方法により加水分解して、所望のコラーゲン加水分解物を得ることができる。コラーゲンを加水分解する方法としては、酸やアルカリ、酵素を用いた方法が一般的である。酵素を用いた加水分解は、酵素の基質特異性を利用することにより加水分解点をある程度限定できるため、処理後に得られる加水分解混合物のペプチドの組成がほぼ一定となることから、加水分解混合物の分子量分布もほぼ一定にすることが可能である。従って、コラーゲンの加水分解は、酵素を用いて行うことが好ましい。

【0028】加水分解に用いる酵素は、ペプチド加水分解酵素であれば特に限定されないが、例えば、 α -アミノアシルペプチド加水分解酵素 (Leucine Aminopeptidase, Aminopeptidase M など)、ジペプチジルペプチド加水分解酵素 (Dipeptidyl peptidase など)、ペプチジルペプチド加水分解酵素 (Dipeptidyl carboxypeptidase など)、セリンカルボキシペプチダーゼ (Serine carboxypeptidase など)、金属カルボキシペプチダーゼ (Carboxypolypeptidase, Glycine carboxypeptidase など)、システインカルボキシペプチダーゼ (Cathepsin IV など)、アスパラギン酸プロテアーゼ (Pepsin A, Pepsin B, Pepsin C, Cathepsin D, Microbial aspartic proteinases など)、セリンプロテアーゼ (Chymotrypsin, Chymotrypsin C, Trypsin, Plasmin, Kallikrein, Elastase, Microbial serine proteinase, Cathepsin G, Uca pugilator collagenolytic proteinase, Entomophthora collagenolytic proteinase など)、システインプロテアーゼ (Cathepsin B, Papain, Bromelain, Clostripain, Actinidin, Cathepsin L など)、金属プロテアーゼ (Collagenase I, Micro metalloproteinases, leuconostoma neutral proteinase, Vertebrate collagenase, Achromobacter iophagus collagenase, Trichophyton mentagrophytes keratinase など)、その他のペプチド加水分解酵素 (Euphorbain, Hurain, Tabernamontanin, Pz-peptidase など) などが使用できる。

【0029】加水分解処理は、一般的にはコラーゲンの種類 (一次構造) を考慮した上で選択した基質特異性の高い酵素を使用することが望ましく、さらには処理条件などを考慮して、一種又は二種以上を選択して使用することができる。加水分解処理は、酵素の処理至適条件が異なる場合や選択的な分解処理を行なう場合など、状況に応じて1回又は数回行うことができる。処理条件は、処理する組織の種類やその前処理の有無、前処理方法や酵素の種類などによって至適条件が異なることから、収率を考慮しながら、適宜設定することができる。

【0030】また、軟骨を含む骨組織以外の組織を原料とする場合にも、必要に応じて適当前処理を施した後、上記と同様の方法によりコラーゲン加水分解物を得ることができる。

【0031】これら加水分解物は、必要に応じて分離、

分画、精製、濃縮、乾燥などの処理を常法に従って行ない、必要に応じて液状、粉末状などに加工することで種々の剤型に配合しやすくしたり、その分子量の分布を用途別に調整したり、分子量の単一化を図ることで本発明所期の効果を高めたりすることができる。

【0032】コラーゲン加水分解物としては、具体的には、式 $Z-Z'-Z''$ (式中、Z、Z'、Z''は同一又は異なってもよく各々ペプチドを示し、構成するアミノ酸の約33%がグリシンでありトリプトファンを含まない。Zは0から約90個のアミノ酸から構成され、COOH末端アミノ酸としてアルギニン、リジン、フェニルアラニン、チロシン、ロイシン又はメチオニンを有するペプチドである。Z'は150~20,000程度の分子量を有するペプチドであり、COOH末端アミノ酸としてアルギニン、リジン、フェニルアラニン、チロシン、ロイシン又はメチオニンを有するペプチドであることが好ましい。Z''は0~約90個のアミノ酸から構成されるペプチドである。Z及び/又はZ''のペプチドを構成するアミノ酸数は少ないほど好ましく、共に0である場合が最も好ましい。) で示されるペプチドを含有するものが好ましく例示される。

【0033】上記式において、ZとZ'のアミノ酸数がいずれも0である場合、Z'の分子量は、150~5,000程度がより好ましく、500~4,000程度がさらに好ましく、1,300~4,000程度が最も好ましい。

【0034】本発明組成物を医薬品として用いる場合には、予防又は治療の目的に応じて、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、腸溶剤、液剤、注射剤 (液剤、懸濁剤) などの各種の形態に、常法にしたがって調製することができる。治療用に用いる場合は、効率よく吸収させるために、小腸にて溶解する腸溶剤の形態とすることが好ましい。

【0035】投与方法は特に制限がなく、各種形態に応じた方法により行なうことが出来る。例えば、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、腸溶剤、液剤などは経口投与することができ、注射剤は静脈内に投与することが出来る。これら投与方法の中でも、本発明組成物の投与方法としては、経口投与が望ましい。

【0036】本発明組成物を食品として用いる場合には、例えば、塊状、液状 (液体、粘稠流体、ペースト等)、ゼリー状、粉末状、顆粒状などの各種形態に、常法に従って調製することができる。かかる形態の具体的な例としては、清涼飲料水、ジュース、茶類などの飲料 (ドリンク剤) ; 粉末ジュース、粉末スープ、などの粉末飲料; クッキー、ビスケット、シリアル、チュアブル錠剤、チューイングガム、キャンディー、グミ、ウェハース、せんべいなどの菓子類; ドレッシング、ソース、粉末調味料などの調味料; パン、麺類、餅などの主食製品; などが挙げられる。また、本発明組成物は、任意の

食品を調製するために使用することの出来る食品素材(例えば食品添加剤など)として用いることもできる。

【0037】これらの中でも、液状、粉末状又は顆粒状の食品形態が、有効成分であるコラーゲン又はコラーゲン分解物を多量に摂取するためには好ましい。これらの中でも、液状又は粉末状は、食品全体としての摂取容量が少なく済み、かつ摂取時の手間がかからないという利点がある。

【0038】組成物が液状の場合には、酸度を1以上にする安定性が高くなるので好ましく、酸度が2以上であることがより好ましい。酸度は、日本農林規格の果実飲料において定められている酸測定法にて算出することができ、通常、フェノールフタレインの呈色反応か、水素イオン濃度測定装置を利用した滴定により測定される。

【0039】本発明食品組成物は、血管組織の強化作用を有しており、血管組織の老化を予防又は改善する作用を発揮し、さらに動脈硬化症及び動脈硬化症に起因する疾患の予防又は治療作用を発揮するために、一般食品以外にも、病者用食品、高齢者用食品、特定保健用食品などの特別用途食品や、医薬部外品、機能性食品、健康食品などの目的に幅広く使用することができる。

【0040】本発明組成物には、本発明の効果を損なわない範囲であれば、必要に応じて、通常医薬品や食品に配合される成分、例えば、他の蛋白質、脂質、炭水化物、ミネラル、ビタミンなどの栄養素；粉碎物、脱脂物、抽出エキス、抽出末などの動植物成分；二糖類、糖アルコール、多糖類、水溶性高分子などの賦形剤；増量剤；甘味料；香味剤；着色剤；防腐剤；乳化剤、可溶化剤、泡安定化剤、消泡剤などの界面活性剤；アルコール類、多価アルコール類などのハイドロトロブ剤などを配合することができる。これら成分の本発明組成物における配合量は特に限定されず、剤型、形態、用途等に応じて適宜設定することができ、例えば組成物全重量に基づいて、0.1～99.9重量%程度とすることができる。

【0041】本発明組成物の有効成分であるコラーゲン及びコラーゲン分解物からなる群より選ばれる少なくとも1種の投与量又は摂取量については、本発明所期の効果が得られるものであれば特に限定されるものではなく、組成物の形態、疾患の程度、患者又は摂取者の年齢、性別、その他の条件などにより適宜設定される。

【0042】具体的には、予防のために日常の食生活において長期間にわたり経口で摂取する場合は、1日成人1人当たりに、コラーゲン及びコラーゲン分解物からなる群より選ばれる少なくとも1種を、0.1～20g程度、好ましくは1～20g程度、更に好ましくは5～10g程度摂取するのがよい。また症状の緩和や治療を目

的として積極的に投与又は摂取する場合であって、経口投与又は摂取する場合は、通常、1日成人1人当たり、コラーゲン及びコラーゲン分解物からなる群より選ばれる少なくとも1種を、1～40g程度、好ましくは5～30g程度、更に好ましくは10～30g程度摂取するのがよい。点滴や静脈注射など直接体内に投与する場合には、1日成人1人当たり、コラーゲン及びコラーゲン分解物からなる群より選ばれる少なくとも1種を、0.01～1g程度投与することが好ましい。

【0043】本発明組成物は、1日に1回又は数回に分けて投与又は摂取することができる。

【0044】

【実施例】以下、実験例及び処方例に基づいて本発明をより詳しく説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。なお、配合量の数値は、特に記載しない限りは「重量%」を意味する。

【0045】実験例1：血管物性改善効果及び脳卒中発生抑制効果

コラーゲン分解物として、軟骨を含む牛骨を破碎、脱脂、ミネラル除去した後に、蛋白分解酵素で加水分解して平均分子量が約3500となるように調製した骨由来コラーゲン分解物[商品名 GELITA-SOL D 2、DGF社製]及び牛皮から得られたコラーゲンを蛋白質加水分解酵素を用いて平均分子量が約3000となるように調製した皮膚由来コラーゲン分解物[商品名 GELITA-SOL D1、DGF社製]を用いた。

【0046】動物実験を、18匹の6週齢雄性SD系ラットを以下の3群に分けることにより行った。すなわち、(1)0.02%NG-ニトロ-L-アルギニンを標準実験食に添加したコントロール食群、(2)コントロール食に5%骨由来コラーゲン分解物を加えた骨コラーゲン分解物群及び(3)コントロール食に5%皮膚由来コラーゲン分解物を加えた皮膚コラーゲン分解物群の3群とし、投与は自由摂取とした。10週間飼育後、屠殺解剖を行い、脳組織における脳梗塞及び脳出血の有無を確認した。また胸部大動脈を採取し、EZ-テスト(島津製作所)により破断するまで負荷をかけ、Win-AGS(島津製作所)を用いて応力-歪み曲線を得ることにより、血管組織の生物力学的パラメータを算出した。

【0047】

【表1】

最大応力値；破断点での最大荷重値を動脈壁の断面積で割った値
最大歪み値；荷重フリーのサンプル長さと比較した破断点での伸展の割合(%)
弾性率；応力-歪み曲線から最小二乗法で求めた傾き
破断エネルギー値；破断までに要するエネルギー量

| | 最大応力値 (N/mm ²) | 最大歪み値 (%) | 破断エネルギー値 (N.mm/mm ²) |
|-------------|-------------------------------|-----------------|-------------------------------------|
| コントロール群 | 3.521±0.466 | 53.478±6.254 | 16.762±4.186 |
| 皮膚コラーゲン分解物群 | 4.112±0.713 * | 61.153±13.391 * | 22.046±4.834 * |
| 骨コラーゲン分解物群 | 4.322±0.597 * | 62.818±3.452 * | 23.81±2.029 * |

表には、平均値と標準偏差で示した。(n=5)

* コントロール群と比べて有意差あり。(p<0.05)

【0048】コントロール群では脳梗塞又は脳出血が5例中4例で認められたのに対して、骨及び皮膚コラーゲン分解物群では何れも観察されなかった。

【0049】骨及び皮膚コラーゲン分解物群は血管組織の歪み値や最大応力値がコントロール群と比較して有意に高い値を示した。さらに、弾性率については、コントロール群と比べ、骨及び皮膚コラーゲン分解物群は低い値を示しており、血管組織の弾力性の向上が確認された。以上のことから、コラーゲン分解物の摂取は、血管組織の伸展性や機械的強度などの生物力学的パラメータを向上させて血管組織を強化する作用、即ち血管組織の老化を防止する作用があることが確認された。さらに、血管組織の老化を防止することにより脳卒中の発症が抑制されていることが確認された。

【0050】実験例2：脳卒中発生抑制効果
コラーゲン分解物として、牛皮から得られたコラーゲンを蛋白質加水分解酵素を用いて平均分子量が約3000となるように調製した皮膚由来コラーゲン分解物[商品名 GELITA-SOL D1、DGF社製]を用い

*た。

【0051】動物実験は、18週齢の雌性脳卒中易発症高血圧自然発症ラット(SHRSP/izm)から卵巣を摘出する手術をし、更年期状態にすることにより行った。また、比較のために、擬似手術を施し、卵巣を摘出していない擬似手術(シャム(Sham))群についても同様の実験を行った。

【0052】粉末配合飼料SP(船橋農場社製)をコントロール食とし、該飼料に上記皮膚コラーゲン分解物を5%添加したものを皮膚コラーゲン分解物食とした。餌は自由摂取とし、8週間飼育した。

【0053】試験終了時にコントロール群では脳梗塞又は脳出血が5例中4例で認められたのに対して、皮膚コラーゲン分解物群では観察されなかった。従って、コラーゲン分解物には、脳卒中の発症を抑制する作用があることが確認された。

【0054】処方例1：飲料

下記の処方により各成分を混合して、常法に従って飲料を調製した。

| 成分 | 配合量(重量%) |
|-------------------------------|-----------|
| 牛大動脈由来のコラーゲンの加水分解物(平均分子量1000) | 20 |
| 香料 | 0.2 |
| ビタミンB6 | 0.02 |
| ビタミンB2 | 0.01 |
| ビタミンB1 | 0.01 |
| ビタミンB12 | 0.00005 |
| ステビア抽出物 | 微量 |
| 精製水 | 残部 |
| 合計 | 100.00000 |

【0055】処方例2：錠剤

※を調製した。

下記の処方により各成分を混合して、常法に従って錠剤※

| 成分 | 配合量(重量%) |
|-------------------------------|----------|
| マグロ骨由来のコラーゲンの加水分解物(平均分子量2500) | 30 |
| 粉末還元麦芽糖水飴 | 15 |
| 蔗糖脂肪酸エステル | 5 |
| ブドウ(果皮を含む果実破砕物)抽出ポリフェノール末 | 0.1 |
| 乳糖 | 残部 |
| 合計 | 100.0 |

【0056】処方例3：タブレット

50 下記の処方により各成分を混合して、常法に従ってタブ

11

12

レットを調製した。

| 成分 | 配合量(重量%) |
|-----------------------------|----------|
| 豚皮由来のコラーゲンの加水分解物(平均分子量約500) | 40 |
| バラチノース | 20 |
| 杜仲葉配糖体 | 5 |
| 蔗糖脂肪酸エステル | 2 |
| 香料 | 0.3 |
| 乳糖 | 残部 |
| 合計 | 100.0 |

【0057】処方例4：粉末飲料

10 *濁させて飲用する粉末飲料を常法に従って調製した。

下記の処方により各成分を混合して、液体に溶解又は懸*

| 成分 | 配合量(重量%) |
|--------------------------------|----------|
| 牛大動脈由来のコラーゲンの加水分解物(平均分子量約1000) | 40 |
| 果糖 | 20 |
| 食物繊維(難消化性デキストリン) | 10 |
| 粉末香料 | 微量 |
| ミルクカゼイン | 残部 |
| 合計 | 100 |

【0058】処方例5：ゼリー

※-を調製した。

下記の処方により各成分を混合して、常法に従ってゼリ※20

| 成分 | 配合量(重量%) |
|-------------------------------|----------|
| 牛骨由来のコラーゲンの加水分解物(平均分子量約20000) | 10 |
| 還元水飴 | 30 |
| リンゴ果汁(5倍濃縮液) | 5 |
| 乳酸カルシウム | 3 |
| クエン酸 | 1 |
| 香料 | 微量 |
| 水 | 残部 |
| 合計 | 100 |

【0059】処方例6：高蛋白質含有食品

30 ★白質含有食品を調製した。

下記の処方により各成分を混合して、常法に従って高蛋★

| 成分 | 配合量(重量%) |
|-------------------------------|----------|
| 牛皮由来のコラーゲンの加水分解物(平均分子量 約1000) | 5 |
| 脱脂大豆蛋白質の加水分解物 | 7 |
| 食物繊維 | 1 |
| ココナッツミルク | 1 |
| 水 | 残部 |
| 合計 | 100 |

上記食品は、例えば病者用食品として使用することができ

☆下記の処方により各成分を混合して、常法に従ってスー
40 プを調製した。

【0060】処方例7：スープ

☆

| 成分 | 配合量(重量%) |
|-------------------------------|----------|
| 牛皮由来のコラーゲンの加水分解物(平均分子量 約3000) | 5 |
| 野菜(玉葱、ピーマンなど) | 適量 |
| ブイヨン | 適量 |
| カリウム調味料、こしょう | 微量 |
| 水 | 残部 |
| 合計 | 100 |

【0061】

力性及び機械的強度を向上させる作用を有している。即

【発明の効果】本発明組成物は、血管組織の伸展性、弾

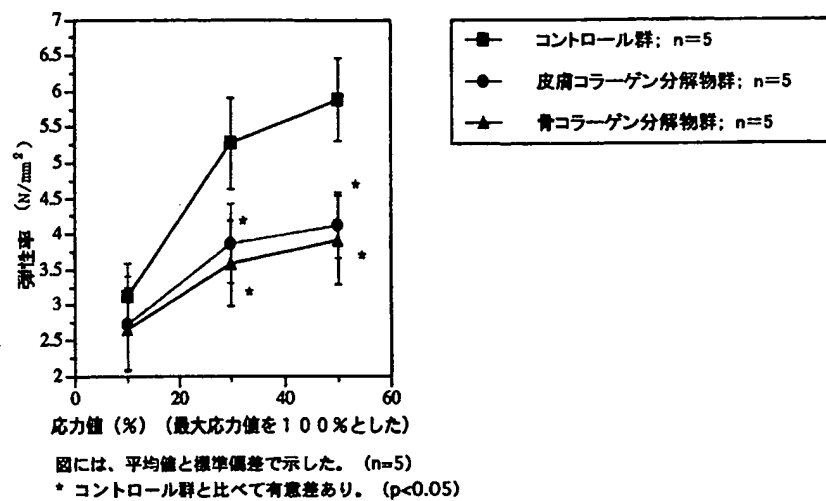
50 ち、血管組織を強化して血管組織の老化を防止又は改善

する作用を有している。従って、本発明組成物は動脈硬化症の予防又は治療において有用であり、さらには、動脈硬化症に起因する疾患の予防又は治療にも有用である。

【図面の簡単な説明】

【図1】 実験例1の結果（血管の弾性率）を示す図である。

【図1】



フロントページの続き

Fターム(参考) 4C084 AA02 BA43 BA44 CA25 CA34
CA59 DA40 MA17 MA23 MA35
MA37 MA41 MA43 MA52 MA66
NA14 ZA452
4J002 AB001 AD032 GB00